

## Sovrappeso, obesità e asma bronchiale



Recenti studi epidemiologici hanno indicato che l'aumentata incidenza di asma bronchiale (AB) e obesità ha indotto a ritenere frequente l'associazione tra queste due condizioni (**Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 112**). I numerosi studi condotti negli ultimi anni su questo argomento hanno controllato l'influenza esplicita su tale associazione da molti fattori confondenti, come sesso, età, condizioni socio-economiche, livello di attività e alimentazione; ciò nonostante, non è stato a tutt'oggi possibile determinare con precisione il rapporto causa ad effetto tra obesità e AB e, sebbene molti autori abbiano interpretato i risultati delle ricerche epidemiologiche come la prova che l'obesità accentua il rischio di AB, non è stato possibile escludere che sia l'AB a contribuire allo svilupparsi di obesità, probabilmente a causa di inattività o dell'effetto sistemico dei corticosteroidi largamente usati negli asmatici. A queste difficoltà interpretative si aggiunge il fatto che nei diversi studi il rapporto di rischio tra le due condizioni varia dell'1% al 3,5% e che vi sono differenze nella durata delle indagini e nelle modalità di riferire la diagnosi di AB e di valutare i diversi fattori favorenti questa associazione.

Al fine di chiarire questi problemi, è stata condotta una meta-analisi con lo scopo di: 1) stabilire con precisione l'entità dell'impatto del sovrappeso e dell'obesità sulla probabilità annuale di comparsa di AB in adulti, 2) determinare se esiste un rapporto dose-risposta tra l'effetto di un aumentato indice di massa corporea (BMI) e l'incidenza di AB e 3) determinare l'influenza del sesso sul rischio asmatico nei soggetti sovrappeso od obesi (**Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity and incident asthma. A meta-analysis of prospective epidemiologic studies. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 661**). Sono stati esaminati sette studi epidemiologici che hanno interessato complessivamente 333.102 soggetti che hanno soddisfatto i criteri di inclusione nello studio.

Gli autori riferiscono che la meta-analisi ha confermato che la probabilità di comparsa di AB è aumentata del 50% nei soggetti sovrappeso (BMI >25) e obesi (BMI >30) e che esiste un evidente rapporto dose-risposta tra valori di BMI e incidenza di AB, inducendo a ritenere che il rischio di AB aumenta con l'aumentare del peso corporeo. È stato inoltre dimostrato che il sesso femminile non influenza sproporzionalmente, rispetto al sesso maschile, il rapporto tra obesità e AB, poiché la probabilità di comparsa di AB nei soggetti sovrappeso od obesi non differisce in rapporto al sesso.

Gli autori ritengono pertanto che sovrappeso e obesità costituiscono fattori di rischio di AB e che, trattandosi di fattori modificabili, la loro prevenzione e il loro trattamento possano condurre a una diminuzione dell'incidenza

di AB nella popolazione generale. Ciò significherebbe che, nei soli Stati Uniti, (nei quali circa 2/3 della popolazione adulta è sovrappeso od obesa), se si ottenesse una significativa diminuzione di peso in queste persone, si potrebbe prevedere che il numero delle AB di nuova diagnosi potrebbe scendere di circa 250.000 all'anno.

Gli autori rilevano che in questa meta-analisi vi possono essere alcune limitazioni. Ad esempio, il BMI, il cui ruolo è considerato essenziale in questi studi, potrebbe non rappresentare il parametro più valido per valutare l'adiposità, poiché vi possono essere differenze in rapporto al sesso nella massa muscolare e nella distribuzione del grasso, tutti elementi che possono rendere la misura del BMI non efficace nella valutazione dell'adiposità; a questo proposito gli autori ritengono che la misura dell'adiposità addominale sia un più valido indice predittivo di alterazioni della funzione polmonare, rispetto alla misura del BMI. Un'altra difficoltà interpretativa risiede, secondo gli autori, nella possibile sovra-diagnosi di AB negli obesi oppure nel fatto che il fenotipo di AB in soggetti obesi presenta alcune peculiarità riguardanti la natura o la percezione dei sintomi, il quadro fisiopatologico e la risposta alla terapia. Gli autori ricordano che l'AB associata all'obesità può essere differente fenotipicamente dall'AB nei soggetti con peso corporeo normale. Del resto è noto che l'obesità, in assenza di AB, è causa di alterazioni funzionali polmonari, come riduzione dei volumi polmonari e della parete toracica e aumentato costo in ossigeno dell'attività respiratoria, nonché dell'associazione con una sindrome da reflusso gastroesofageo o con un'apnea del sonno; queste situazioni possono dar luogo a dispnea o a difficoltà respiratoria che possono essere erroneamente diagnosticate come AB (**Beuther DA, Sutherland ER. Obesity and pulmonary function testing. J Allergy Clin Immunology 2005; 115: 1100**, **Hampel H, Abram NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and risk of gastroesophageal reflux disease and its complications. Ann Intern Med 2005; 143: 199**); inoltre molti pazienti ritengono che siano "asma" dei sintomi respiratori che sono legati in realtà all'obesità.

Un'altra difficoltà nell'interpretazione dei risultati di questa meta-analisi risiede nell'aver incluso tra i soggetti con valori normali di BMI (<25) anche soggetti sottopeso: ed è noto che anche una condizione di ridotto peso corporeo può rappresentare un fattore di rischio di AB (**Huovinen E, Kaprio JK, Koskenvuo M. Factors associated to lifestyle and risk of adult onset asthma. Respir Med 2003; 97: 273**).

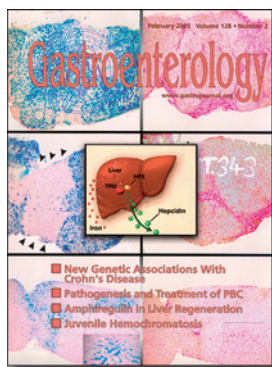
Gli autori concludono rilevando che, anche se l'effetto dell'obesità sul rischio di AB sia risultato significativo, tuttavia si deve riconoscere che esso sia in realtà modesto, anche tenendo conto che in alcuni pazienti non si sia trattato di AB, ma di "sintomi respiratori associati all'obesità". Tuttavia gli autori hanno cercato di stabilire il numero di nuovi casi di AB per anno; in tal modo l'aumentato rapporto di rischio tra obesità e AB è risultato elevato in molti pazienti anche nel periodo, relativamente breve,



di un anno, a confronto con la durata del sovrappeso o dell'obesità e ciò, secondo gli autori, rende clinicamente significativi i risultati della meta-analisi e induce a ritenere che l'AB vada inclusa tra le condizioni che possono associarsi ad obesità.

## Obesità e reflusso gastroesofageo

Recenti studi epidemiologici hanno documentato una coincidenza dell'aumento della prevalenza del sovrappeso e dell'obesità con l'aumento della prevalenza della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "gastro-esophageal reflux disease"). Questa correlazione ha indotto a ritenere che l'obesità abbia un ruolo dell'etiopatogenesi del GERD e pertanto sono state emesse varie ipotesi sulla natura di questa associazione. Secondo una prima ipotesi l'aumento dello stress meccanico sul giunto esofagogastrico, determinato dall'obesità, favorisce la comparsa di ernia iatale e del conseguente reflusso gastroesofageo. Infatti, mediane tecniche manometriche, è stato dimostrato che gli obesi presentano frequentemente anomalie funzionali del giunto esofagogastrico e, inoltre, ernia iatale e aumento della pressione intragastrica e del gradiente pressorio gastroesofageo (Pandolfino JE, El-Serag HS, Zhang Q, et al. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006; 130: 639). Secondo un'altra ipotesi i rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore (TLOS: "transient lower oesophageal sphincter relaxations"), ai quali, come noto, consegue il reflusso gastroesofageo, sarebbero influenzati dalla presenza di obesità, favorendo la comparsa di GERD.



Secondo un'altra ipotesi i rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore (TLOS: "transient lower oesophageal sphincter relaxations"), ai quali, come noto, consegue il reflusso gastroesofageo, sarebbero influenzati dalla presenza di obesità, favorendo la comparsa di GERD.

I rapporti tra obesità e TLOS sono stati recentemente studiati in soggetti con indice di massa corporea (BMI: "body mass index") >30 (n=28) e, per controllo, in soggetti di età e sesso corrispondenti, sovrappeso (BMI 25-30) (n=28) e normopeso (BMI ≥20 - <25) (n=28), escludendo soggetti con ernia iatale >2 cm, esofagite, sintomi di reflusso gastroesofageo, uso di inibitori della pompa protonica e diabete mellito con complicanze microvascolari (Che-Yuen J, Mui LM, Cheung CMY, et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007; 132: 883).

Tutti i soggetti esaminati hanno presentato comparabili valori di pressione media e di lunghezza dello sfintere esofageo inferiore, o di funzione peristaltica, ma, durante il periodo postprandiale, i soggetti obesi e quelli sovrappeso hanno presentato un considerevole aumento del numero degli episodi di TLOS. Infatti, il numero medio di TLOS è stato, nei soggetti normopeso di 2,1±1,2, nei soggetti sovrappeso di 3,8±1,6 e negli obesi di 7,3±2,0 (P <0,001); inoltre la percentuale di TLOS in coincidenza con reflusso acido è stata, nei normopeso del 17,6±22,0%, nei sovrappeso del 51,8 ±22,5% e negli obesi del 63,5±21% (P <0,001); infine, il gradiente di pressione gastroesofagea è stato, nei normopeso di 4,5±1,2 mmHg, nei sovrappeso di 7,1±1,4 mmHg e negli obesi di 10,0±1,5 mmHg (P <0,001).

Secondo gli autori questi risultati indicano che l'obesità si associa ad aumento del numero di TLOS, con conseguente reflusso gastroesofageo ed esposizione della mucosa esofagea all'acido gastrico e che la frequenza dei TLOS è strettamente correlata al BMI e alla circonferenza addominale.

Secondo Che-Yuen et al (*loc cit*) l'associazione di un aumento della frequenza di TLOS, soprattutto nel periodo postprandiale, dimostrata nei soggetti sovrappeso e negli obesi, induce a ritenere che la disfunzione transitoria dello sfintere esofageo può considerarsi l'evento iniziale, che porta alla compromissione dell'integrità della barriera antireflusso e che preannuncia lo sviluppo di ernia iatale e di altre anomalie della motilità esofagea.

Gli autori ricordano che la distensione gastrica è considerata meccanismo patogenetico importante dei TLOS e che gli obesi, in genere, tendono alla sovralimentazione con conseguente maggiore probabilità di distensione gastrica. Tuttavia i soggetti esaminati in questo studio hanno avuto pasti di prova di volume e contenuto calorico uniformemente controllato.

Gli autori ricordano che un possibile meccanismo patogenetico dell'aumento postprandiale del numero di TLOS e di reflusso gastroesofageo rilevato negli obesi potrebbe risiedere nell'aumento della pressione intragastrica; ciò appare dimostrato dalla significativa correlazione, osservata in questi soggetti, tra TLOS, da un lato, e reflusso gastroesofageo, BMI e circonferenza addominale, dall'altro, come già riferito da Pandolfino et al (*loc cit*), che si sono avvalsi di una tecnica manometrica ad alta risoluzione. Gli autori sottolineano, a questo proposito, che alcuni studi hanno indicato che i TLOS sono eventi riflessi provocati dalla distensione meccanica dello stomaco prossimale (Penagini R, Carmagnola S, Cantu P, et al. Mechanoreceptor of the proximal stomach: role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2004; 126: 49).

Concludendo, gli autori ritengono che, nei soggetti da loro studiati, un abnorme aumento postprandiale di pressione intragastrica dia luogo a una più intensa stimolazione dei meccanorecettori presenti nello stomaco prossimale, alla quale consegue aumento del numero dei TLOS e, inoltre, che un più elevato gradiente di pressione tra stomaco ed esofago contribuisca all'aumento dei TLOS e al reflusso gastroesofageo.